



(11) Numéro de publication : **0 680 967 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt : **95400987.4**

(51) Int. Cl.⁶ : **C07H 17/08, A61K 31/70**

(22) Date de dépôt : **02.05.95**

(30) Priorité : **03.05.94 FR 9405368**

(43) Date de publication de la demande :
08.11.95 Bulletin 95/45

(84) Etats contractants désignés :
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE**

(71) Demandeur : **ROUSSEL-UCLAF**
102, route de Noisy
Boîte postale no.9
F-93230 Romainville (FR)

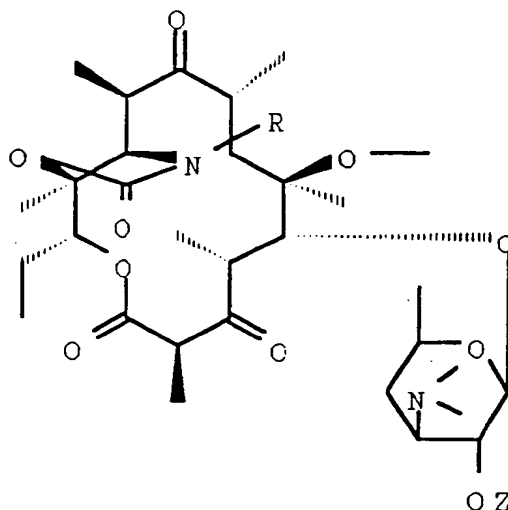
(72) Inventeur : **Agouridas, Constantin**
107, Boulevard de Strasbourg
F-94130 Nogent sur Marne (FR)

Inventeur : **Chantot, Jean-François**
7, rue Pasteur
F-94130 Nogent sur Marne (FR)
Inventeur : **Denis, Alexis**
37, rue Godefroy Cavaignac
F-75011 Paris (FR)
Inventeur : **Gouin d'Ambrières, Solange**
17, rue Lis Franc
F-75020 Paris (FR)
Inventeur : **Le Martret, Odile**
42, Avenue de Versailles
F-75016 Paris (FR)

(74) Mandataire : **Tonnellier, Marie-José et al**
ROUSSEL UCLAF
Département des Brevets
111, Route de Noisy
F-93235 Romainville Cédex (FR)

(54) **Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.**

(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



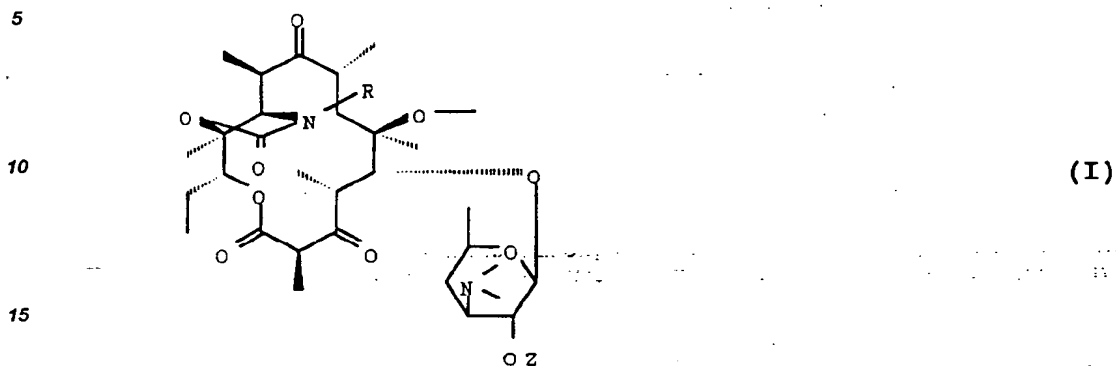
(I)

dans lesquels

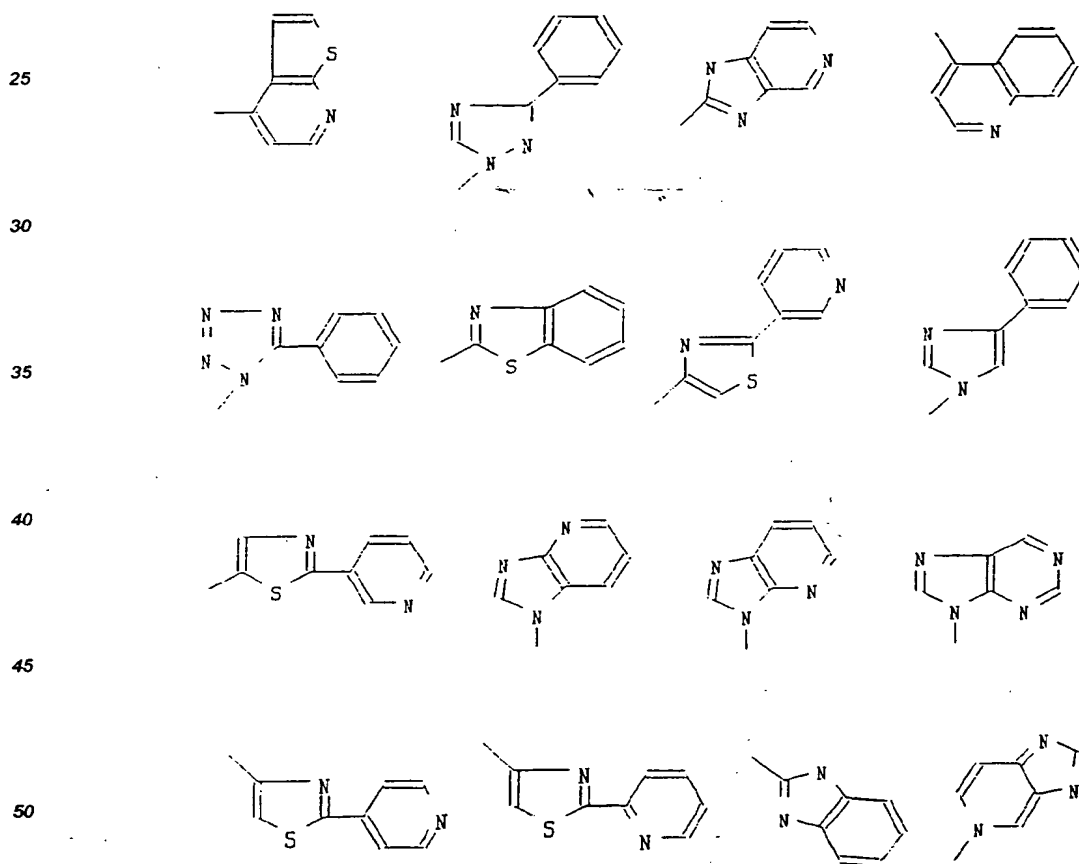
- R représente un radical $-(CH_2)_nAr$,
 - n représentant le nombre 3, 4 ou 5,
 - Ar représentant un radical hétérocyclique, éventuellement substitué,
 - Z représentant un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide.
- Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés antibiotiques.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

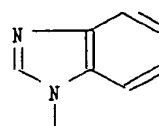
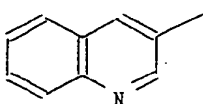
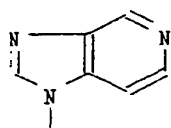


20 dans laquelle R représente un radical $-(CH_2)_nAr$, dans lequel n représente le nombre 3, 4 ou 5 et Ar représente un radical hétérocyclique, portant éventuellement un ou plusieurs substituants, choisi dans le groupe des radicaux :

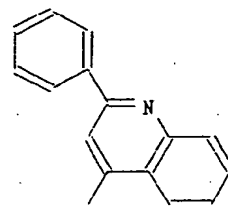
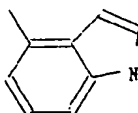
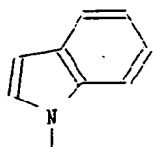


55

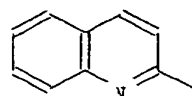
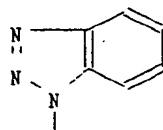
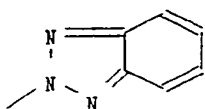
5



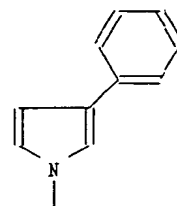
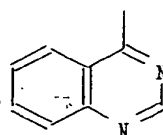
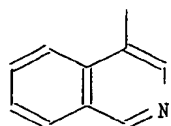
10



15



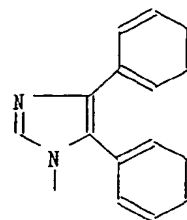
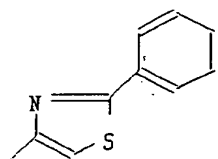
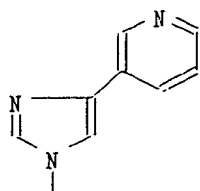
25



30

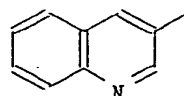
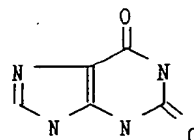
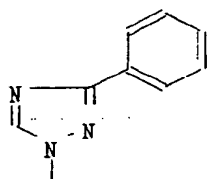
35

40

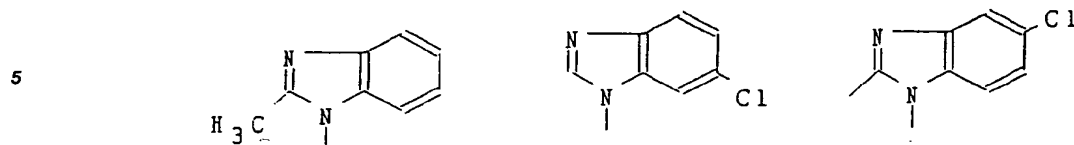


45

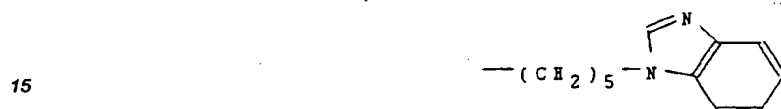
50



55



10 ou R représente un radical



et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

20 Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthane-sulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

25 Le radical hétérocyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe constitué par les radicaux carboxyle libre, salifié, estérifié et amidifié, le radical hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO₂, C≡N, les radicaux alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, alkényle et alkynyle, linéaire ou ramifié, O-alkyle, O-alkényle et O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle et N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, le radical



35 R₁ et R₂ identiques ou différents, représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carbocycliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus et le radical



représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué.

50 Lorsque le radical hétérocyclique comporte plusieurs cycles (reliés entre eux, ou condensés) le ou les substituants peuvent se trouver sur l'un et/ou l'autre des cycles hétérocycliques ou carbocycliques ; c'est ainsi par exemple que si un noyau hétérocyclique est relié ou condensé à un radical aryle, le noyau hétérocyclique et le noyau aryle peuvent tous deux porter un ou plusieurs substituants.

Le radical aryle est de préférence un radical phényle ou naphthyle,

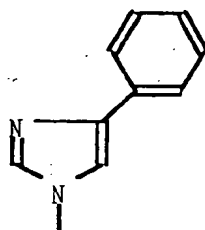
- 55
- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, tertbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, propargyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
 - l'halogène est de préférence le fluor, le chlore, ou le brome,
 - le radical alkyle substitué par un atome d'halogène est de préférence un radical CHCl₂, CHBr₂, CHF₂,

CCl_3 , CBr_3 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$,

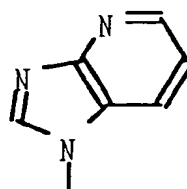
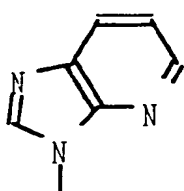
- le reste d'acide carboxylique est de préférence le reste acétyl, propionyle, butyryle, isobutyryle, n-valéryle, isovaléryle, tert-valéryle et pivalyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène et les composés de formule (I) dans lesquels n représente le nombre 4.

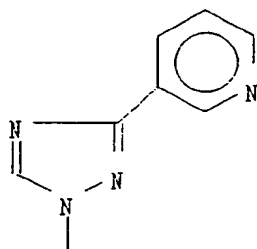
L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical :



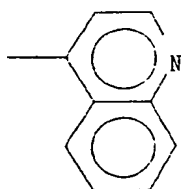
éventuellement substitué, ainsi que les composés de formule (I) dans lesquels R représente le radical :



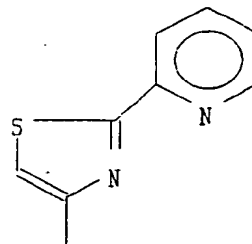
éventuellement substitué, ainsi que les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical :



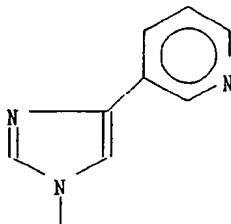
ou



ou



éventuellement substitué et tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical



éventuellement substitué.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale. Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés

suivants :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b)pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine,
 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- et tout particulièrement le
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermes, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppurations pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma ou à des germes du genre Mycobactérium, Listeria, Meningocoques et Campylobacter.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3 et 29 à 35, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

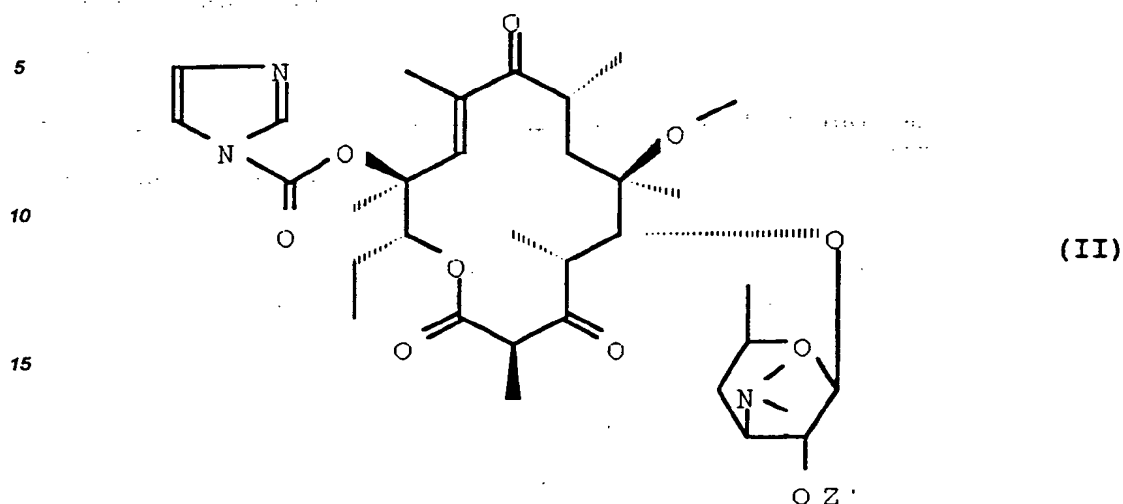
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour le produit de l'exemple 1 ou de l'exemple 2.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé

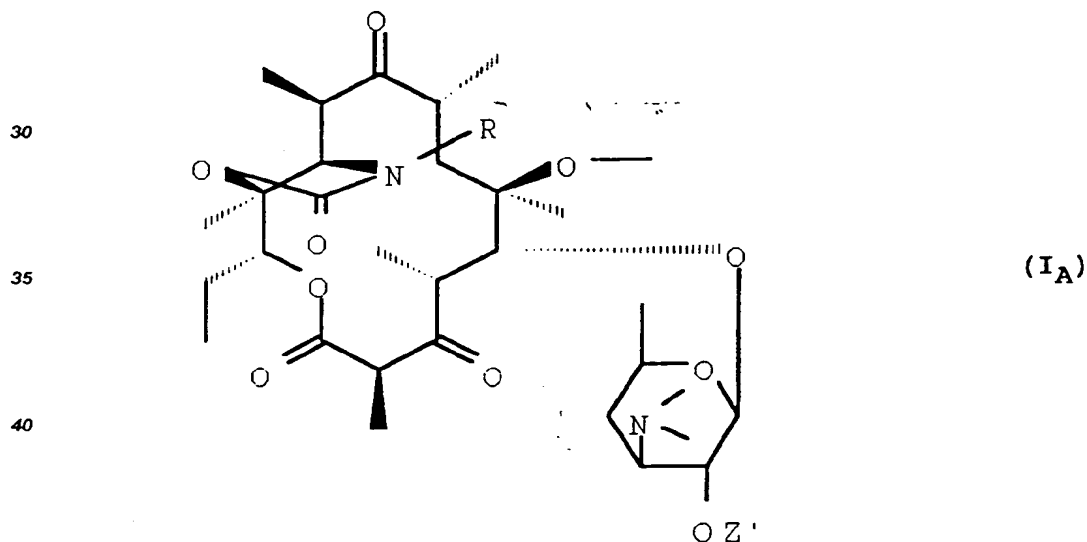
en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle Z' représente le reste d'un acide, à l'action d'un composé de formule (III) :



dans laquelle R est défini comme précédemment, pour obtenir le composé de formule (I_A) :



dans lesquels R et Z' conservent leur signification précédente, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (I_A) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel,

- la réaction du composé de formule (II) avec le composé de formule (III) a lieu au sein d'un solvant tel que par exemple l'acétonitrile, le diméthylformamide ou encore le tétrahydrofurane, le diméthoxy éthane ou le diméthylsulfoxyde,
- l'hydrolyse de la fonction ester en 2' est réalisée à l'aide du méthanol ou de l'acide chlorhydrique aqueux,
- la salification est réalisée au moyen d'acides selon les procédés classiques.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de départ sont décrits et revendiqués dans la demande de brevet européen 0 596 802.

Les composés de formule RNH₂ sont des produits connus d'une façon générale, toutefois les composés précis utilisés pour la préparation des produits des exemples sont nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de l'invention, leur préparation est donnée ci-après.

Les composés de formule (III) :



peuvent par exemple être préparés selon les procédés décrits dans J. Med. Chem (1982) vol. 25 p. 947 et suivantes, Tetrahedron Letters vol. 32, n° 14, p. 1699-1702, (1991) ; J. Org. Chem. 54 (18) 4298, 301 (1989) ; J. Org. Chem. 28 (101) 2589 91 (1963) ou le brevet allemand 3 406 416. ; J. Org. Chem. 6-895-901 (1941) ou Synth. Commun 17 (14) 1741-8 (1987).

L'invention a particulièrement pour objet les amines de formule (III) telle que définie ci-dessus dont la préparation est détaillée ci-après.

L'invention a tout particulièrement pour objet :

- 10 - la 4-phényl-1H-imidazole 1-butanamine,
- la 3H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- la 1H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- la 2-phényl-4-quinolinebutanamine,
- la 1H-benzotriazole 1-butanamine,
- 15 - la 2H-benzotriazole 2-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- la 3-méthyl 3H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- la 5-chloro 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- la 7-méthoxy 4-quinolénebutanamine,
- 20 - la 1H-imidazo(4,5-c) pyridine 1-butanamine,
- la 9H-purine 9-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-indole 4-butanamine,
- la 3-phényl 1H-1,2,4-triazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- la 5-phényl 1H-tétrazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- 25 - la 2-benzothiazolebutanamine,
- la 4-(thiéno(2,3-b) pyridine 4-yl butanamine,
- la 5,6-diméthyl 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- la 3-quinoléine butanamine,
- la 2-quinoléine butanamine,
- 30 - la 5H-imidazo [4,5-c] pyridine 5-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 6-chloro 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 2-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- 35 - la 2-(3-pyridinyl) thiazol 5-butanamine,
- la 7-méthoxyquinoléine 4-butanamine,
- la 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 3-(3-pyridinyl) 1H 1,2,4-triazol 1-butanamine,
- 40 - la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
- la 2-phénylthiazol 4-butanamine,
- la 4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- l'isoquinoléine 4-butanamine,
- 45 - la quinazoline 4-butanamine,
- la 4,5-diphényl 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 4-(4-(trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 1,2,3,6-tétrahydro 1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purine 7-butanamine,
- 50 - la 2-(4-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
- la 1H-indol 1-butanamine,
- la 2-(3-pyridinyl) thiazol 4-butanamine

ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

55

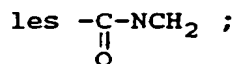
EXEMPLE 1: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

On porte à 63°C un mélange de 0,705 g du produit de la 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple-1C de la demande de brevet européen EP. 0 596 802 dans 3 ml d'acétonitrile à 10 % d'eau, et 1,08 g de 4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 5 heures. On laisse revenir à la température ambiante, verse le mélange réactionnel sur une solution de phosphate acide de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'eau, les sèche, les filtre et les concentre. On obtient 1,5 g d'un produit auquel on ajoute 210 ml de méthanol. On maintient sous agitation pendant 16 heures, sous une atmosphère d'azote, à la température ambiante. On concentre et obtient 1,4 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant CH₂Cl₂ - MeOH - NH₄OH (93-7-0,4). On concentre et obtient 0,305 g du produit recherché brut, que l'on recristallise dans l'éther isopropylique, lave, sèche à 50°C sous pression réduite. On obtient ainsi 0,267 g du produit recherché fondant à 222°C-231°C.

RMN CDCl₃ ppm

$\alpha_D = +18^\circ$ (c = 0,9 CHCl₃)

0,84 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24 (d) : les CH₃-CH ; 1,30 (d)-1,38 (d), 1,34 à 1,47 : 6 et 12-Me ; 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,45 (-) : H'₃ ; 2,61 (m) : H₈ ; 2,63 (s) : 6-OMe ; 3,04 (-) : H₄ ; 3,13 (q) : H₁₀ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; 3,53 (-) : H'₅ ; 3,56 (s) : H₁₁ ; 3,67 (-), 3,75 (-) :



3,87 (q) : H₂ ; 3,99 (t) : CH₂NC ; 4,23 (d) : H₅ ; 4,27 (d) : H'₁ ; 4,94 (dd) : H₁₃ ; 7,26 (s) : H''₅ ; 7,5 (s) : H''₂ ; 7,20 : H en para ; 7,35 : H en méta ; 7,76 : H en ortho.

PREPARATION 1: 4-(4-phényl 1H-imidazol 1-yl) butanamine

Stade A : 2-(4-(4-phényl 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indole-1,3(2H)dione

On introduit goutte à goutte en 1 h 30, une solution renfermant 5,05 g de 4-phényl 1H-imidazole dans 25 cm³ de diméthylformamide dans un mélange de 7 cm³ de diméthylformamide et 2,02 g d'hydruide de sodium. On introduit ensuite 10,86 g de N-4-bromobutylphthalimide en solution dans 25 cm³ de diméthylformamide. On porte la solution obtenue à 70°C pendant 1 h 30 environ. On laisse revenir à la température ambiante, concentre la solution obtenue, reprend à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'eau, les sèche, les filtre et les concentre. On obtient 15 g de produit que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. On essore le produit obtenu, le lave à l'acétate d'éthyle et le sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient 5,5 g de produit recherché, fondant à 130 ~ 132°C.

RMN CDCl₃ ppm

1,75 (m) (2H)-1,86 (m) (2H) : CH₂ centraux ; 3,74 (t) : 2H ; 4,03 : 2H ; 7,22 (t) : 2H H₄ ; 7,26 (m) : 1H H'₃ ; 7,36 (t) : 2H H₃ et H₅ ; 7,56 (d) : H'₅ ; ~ 7,73 (m) : 4H ; ~ 7,86 (m) : H₂ et H₆.

Stade B : 4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butanamine

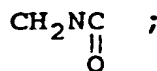
On maintient au reflux pendant 8 heures un mélange de 3,45 g de produit obtenu au stade A, 100 ml d'éthanol et 0,97 ml d'hydrate d'hydrazine. On concentre le mélange réactionnel, ajoute environ 50 ml de soude 2N, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'aide de soude 2N, puis de chlorure de sodium. On sèche, filtre et concentre. On obtient 2,21 g de produit recherché.

RMN CDCl₃ ppm

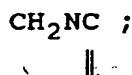
1,47 (m) - 1,87 (m) : CH₂ centraux ; 2,73 (t), 3,97 : -CH₂-NH₂ ; 7,20 (d) : H'₃ ; 7,50 (d) : H'₅ ; 7,37 (tl) 2H : H₃ H₅ ; 7,24 (it) 1H : H₄ ; 7,77 (m) 2H : H₂ et H₆.

EXEMPLE 2: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine

- 5 On dissout 708,2 mg de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 et 958 mg de (3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-butanamine dans 2,82 cm³ d'acétonitrile et 0,28 cm³ d'eau. On porte le mélange réactionnel à 80°C. On laisse revenir à la température ambiante et verse dans une solution de phosphate acide de sodium.
- 10 On extrait au chlorure de méthylène et lave à l'eau. On rassemble les phases aqueuses et extrait à nouveau. On sèche, filtre, rince et obtient 826 mg de produit. On dissout le produit obtenu dans 16,5 cm³ de méthanol. On maintient la solution réactionnelle sous agitation à la température ambiante pendant 20 heures. On obtient 789 mg de produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, ammoniac (94-16-0,4). On obtient 327 mg de produit recherché fondant à 200°C.
- 15 $\alpha_D = +13^\circ$ c = 1 % CHCl₃
RMN CDCl₃ 400 MHz ppm
0,85 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,25 (d) : les CH₃-CH ; 1,30 (d)-1,26 (d), 1,35 et 1,47 : 6 et 12 Me ; ~ 1,63 et ~ 1,98 : les CH₂ centraux de la chaîne ; 2,27 (s) : N(CH₃)₂ ; 2,46 (m) : H'₃ ; ~ 2,59 (m) : H₈ ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,07 (m) : H₄ ; 3,12 (ql) : H₁₀ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; 3,54 (m) : H'₅ ; 3,57 (s) : H₁₁ ; 3,6 à 3,8 :



- 25 3,85 (q) : H₂ ; 4,24 (d) : H₅ ; 4,29 (d) : H'₁ ; ~ 4,35 (m) :



- 30 4,93 (dd) : H₁₃ ; 7,21 (dd) : H₆ ; 8,04 (dd) : H₇ aromatiques ; 8,11 (s) : H₂ ; 8,38 (dd) : H₅.

EXEMPLE 3: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b) pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

- 35 On ajoute 708 mg de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 dans une solution renfermant 953 mg de (1H-imidazo(4,5-b) pyridine 3-butanamine, 2,82 cm³ d'acétonitrile et 0,28 cm³ d'eau. On porte le mélange réactionnel à 55°C. On maintient à cette température pendant 44 h et ajoute 0,5 cm³ d'acétonitrile. On poursuit le chauffage à 55°C pendant 20 heures. On laisse revenir à la température ambiante et verse sur une solution saturée de phosphate acide de sodium. On extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène et lave à l'eau les phases chlorométhyléniques. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore. On obtient 806 mg de produit auquel on ajoute 16,1 cm³ de méthanol. On maintient le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 24 heures et évapore à sec. On obtient 656 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange CH₂Cl₂-MeOH-NH₃ (94-6-0,4).

- 45 On obtient le produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange CHCl₃-MeOH-NH₄OH (94-6-0,4). Après dissolution du résidu dans un mélange acétate d'éthyle-éther isopropylique, filtration et évaporation à sec, on recueille ainsi le produit recherché.
- 50 F = 203°C.

- $\alpha_D = 17,6^\circ$ c = 1 % de CHCl₃.
0,81 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,00 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d) : les CH₃-CH ; 1,35 (s)-1,47 (s) : 6 et 12-CH₃ ; 1,68 (m) et 1,93 (m) : CH₂ centraux de la chaîne ; 2,27 (s) : N(CH₃)₂ ; 2,61 (s) : 6-OCH₃ ; 2,45 (m) : H'₃ ; ~ 2,60 (m en partie masqué) : H₈ ; 3,07 (m) : H₄ ; ~ 3,15 (ql) : H₁₀ ; 3,18 (dd) : H'₂ ; 3,56 (s) : H₁₁ ; 3,53 (m) : H'₅ ; 3,60 à 3,80 (m) : CO-N-CH₂ ; 3,87 (q) : H₂ ; ~ 4,25 (m) : CH₂-N-C= ; 4,24 (d) : H'₁ ; 4,91 (dd) : H₁₃ ; 7,21 (dd, J = 5 et 8) : H₆ ; 7,80 (dd, J = 8 et 1,5) : H₇ aromatiques ; 8,56 (dd, J = 5 et 1,5) : H₅ ; 8,15 (s) : H₂ + CH₂Cl₂.

PREPARATION 2: Préparation des amines utilisées comme produits de départ des exemples 2 et 3 :

3H-imidazo(4,5-b)pyridine 3-butanamine et 1H-imidazo(4,5-b) pyridine 1-butanamine

5 **Stade a :**

A une solution de 5,95 g de 4-azabenzimidazole et de 15,5 g de N-4 bromobutylphthalimide dans 30 cm³ de diméthylformamide. On ajoute 10,3 g de carbonate de potassium. Le mélange est agité 20 h à température ambiante. L'insoluble est filtré, rincé au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis sé-
 10 chée sur sulfate de magnésium et évaporée ; le résidu huileux obtenu est lavé à l'éther de pétrole puis à l'éther isopropylique. On obtient ainsi 16,3 g d'un produit brut qui est purifié par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylèneacétone pour donner 4,9 g de produit (A), F = 143°C et 3,9 g de produit (B), F = 172°C.

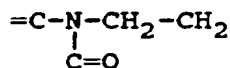
15 **Stade b1 :** 3H-imidazo(4,5-b) pyridine-3-butanamine (produit de départ de l'exemple 2)

On porte au reflux pendant 19 heures, un mélange de 32,86 g de produit (A) préparé comme indiqué au stade précédent, 697 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'hydrazine. On laisse revenir à la température ambiante. On filtre, rince et évapore à sec. On reprend au chlorure de méthylène, filtre, rince et évapore à sec. On obtient
 20 18,87 g de produit recherché.

RMN CDCl₃ - 250 MHz

1,52 (m)-2,00 (m) : 2 CH₂ centraux ; 1,63 (s large) : 2 H mobiles ; 2,76 (t) : CH₂-CH₂-NH₂ ; 4,33 (t) :

25



7,24 (dd, J = 8 et 5) : H₆ ; 8,08 (dd, J = 8 et 1,5) : H₇ ; 8,40 (dd, J = 5 et 1,5) : H₅ ; 8,08 (s) : H₂.

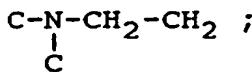
30 **Stade b2 :** 1H-imidazo(4,5-b) pyridine 1-butanamine (produit de départ de l'exemple 3)

On porte au reflux pendant 21 heures, un mélange de 32 g de produit (B) de la préparation 3, 640 cm³ d'éthanol et 24,8 cm³ d'hydrazine. On laisse revenir à la température ambiante. On filtre, rince à l'éthanol et évapore sous pression réduite. On reprend au chlorure de méthylène, filtre, rince et évapore à sec. On obtient
 35 19,5 g de produit recherché.

RMN CDCl₃

1,45 (m)-1,96 (m) : 2 CH₂ centraux ; 2,74 (t) : CH₂-NH₂ ; ~ 1,45 (m) : mobile ; 4,23 (t) :

40



7,24 (dd, J = 8 et 5) : H₆ ; 7,75 (dd, J = 8 et 1,5) : H₇ ; 8,58 (dd, J = 5 et 1,5) : H₅ ; 8,13 (s) : H₂ + EtOH.

En opérant comme précédemment, en utilisant les amines appropriées, on a préparé les produits sui-
 45 vants :

EXEMPLE 4: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(thieno(2,3-b) pyridin-4-yl) butyl) imino)) érythromyci-
 50 ne

F = 176 - 178°C.

$\alpha_D = +17^\circ$ c = 0,9 % dans CHCl₃

EXEMPLE 5: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-phényl 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythro-
 55 mycine

F = 208 - 210°C.

$\alpha_D = +17^\circ$ c = 1 % dans CHCl_3

EXEMPLE 6: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-2-yl) butyl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = +19^\circ$ c = 1 % CHCl_3

EXEMPLE 7: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-méthyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin-2-yl) butyl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = +16^\circ$ CHCl_3 = 1 %

EXEMPLE 8: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy-4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = +15,8^\circ$ c = 1 % CHCl_3

EXEMPLE 9: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5-phényl-1H-tétrazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 132 - 134°C.

$\alpha_D = +25^\circ$ c = 1 % CHCl_3

EXEMPLE 10: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-benzothiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 179 - 181°C.

$\alpha_D = +18^\circ$ c = 1 % CHCl_3

EXEMPLE 11: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(3-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 150 - 152°C.

$\alpha_D = +17^\circ$ c = 0,9 % CHCl_3

EXEMPLE 12: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(3-pyridinyl) 5-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 155 - 159°C.

$\alpha_D = +12^\circ$ c = 1 % CHCl_3

EXEMPLE 13: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(9H-purin-9-yl) butyl) imino)) érythromycine

EXEMPLE 14: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-c) pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

rf = 0,42 CHCl_3 + 8 % de MeOH à 8 % de NH_4OH

EXEMPLE 15: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((5-(1H-benzimidazol-1-yl) pentyl) imino)) érythromycine

Préparé à partir du 2-(4-bromopentyl) 1H-iso-indole 1,3(2H)-dione.

EXEMPLE 16: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((5-chloro-1H-benzimidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 145-148°C.

EXEMPLE 17: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-indol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

EXEMPLE 18: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl-1H-indol-4-yl) butyl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = 20 \%$, $c = 1 \%$ CHCl_3

EXEMPLE 19: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-phényl-4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 195-197°C.

EXEMPLE 20: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-benzotriazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 200-202°C.

EXEMPLE 21: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2H-benzotriazol-2-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 164-166°C.

EXEMPLE 22: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5,6-diméthyl 1H-benzimidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 174-176°C.

EXEMPLE 23: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 195-197°C.

EXEMPLE 24: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 179-181°C.

EXEMPLE 25: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-méthyl 1H-benzimidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 128-132°C.

EXEMPLE 26: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(6-chloro 1H-benzimidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

5 F = 192-194°C.

EXEMPLE 27: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl 1H-benzimidazol-2-yl) butyl) imino)) érythromycine

10

EXEMPLE 28: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5H-imidazo((4,5-c)pyridin-5-yl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = 12,2$ c = 1 % CHCl_3

15

EXEMPLE 20: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

20 On chauffe 7 heures à 75°C, 1 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparée comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 dans 4 cm³ d'acétonitrile à 10% d'eau avec 1,4 g de 4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, dilue à l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, sèche, évapore le solvant et obtient 2,3 g de produit acétylé en 2'. On ajoute 60 ml de méthanol et maintient 16 heures sous agitation, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 95-5-0,4), concentre et cristallise le résidu dans l'éther. On sèche le produit cristallisé sous pression réduite à 80°C et récupère 381 mg de produit attendu. F = 192-194°C.

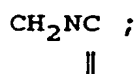
25

RMN CDCl_3 ppm

30

0,83 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,00 (d)-1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)-1,38 (d) : les $\text{CH}_3\text{-CH}$; 1,33 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,44 (m) : H'_3 ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 2,60 (m) : H_8 ; 3,00 à 3,21 : H_4 , H_{10} et H'_2 ; 3,55 (m) : H'_5 ; 3,56 (s) : H_{11} ; 3,60 à 3,80 2H-3,99 (t) 2H :

35



3,87 (q) : H_2 ; 4,23 (d) : H_5 ; 4,28 (d) : H'_1 ; 4,93 (dd) : H_{13} ; 7,26 (d) : H_5 imidazole ; 7,50 (d) : H_2 imidazole ; 7,32-7,70 : aromatiques ; 3,51 : OH.

40

Préparation de la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazole 1-butanamine utilisé au départ de l'exemple 29.

Stade A : 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazole.

45

On porte au reflux pendant 1 heure 23,34 g de ω -bromo 4-chloro acétophénone dans 150 ml de formamide ; on laisse refroidir, alcalinise avec une solution de soude, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 8-2-0,04) et obtient 13,4 g de produit attendu.

F = 146-148°C.

50

Stade B : 2-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-yl) 1H-iso indol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 12,2 g du produit obtenu au stade A, 4,96 g d'hydrure de sodium et 23,83 g de N-4-bromobutyl phtalimide. On obtient 9,7 g de produit attendu.

55

Stade C : 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine.

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 14,2 g de produit obtenu comme

au stade B ci-dessus et 3,6 ml d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml d'éthanol. On obtient 12 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 8-2-0,04) et obtient le produit utilisé tel quel pour la synthèse.

RMN (CDCl_3) ppm

5 1,22 (sl) : 2H mobiles ; 1,47 (m)-1,88 (m) : 2 CH_2 centraux ; 2,74 (m) : CH_2 - CH_2 -N ; 3,98 (m) :



10

7,19 (d, J=1,5)-7,50 (d, J=1,5) : H_2 et H_5 ; 7,33 et 7,70 : aromatiques.

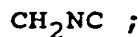
15 **EXEMPLE 30: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine**

On chauffe à 80°C pendant 8 heures 706 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 3 ml d'acétonitrile et 908 mg de 4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse sur une solution d'hydrogénophosphate de sodium (0,5M), extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,6 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 50 ml de méthanol, agite pendant 16 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : AcOEt-TEA à 4%) et cristallise dans l'éther. On obtient 194 mg de produit attendu. F = 143-145°C.

25 RMN CDCl_3 ppm

0,85 (t) : CH_3 - CH_2 ; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)-1,37 (d) : les CH_3 -CH ; 1,34 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 2,44 (m) : H'_3 ; 2,60 (m) : H_8 ; 2,64 (s) : 6-OMe ; 3,08 (m) : H_4 ; 3,12 (ql) : H_{10} ; 3,17 (dd) : H'_2 ; 3,54 (m) : H'_5 ; 3,57 (s) : H_{11} ; 3,66 (m)-3,74 (m) : -

30



35

3,85 (q) : H_2 ; 3,95 (s) : Φ -OMe ; 3,99 (ql) : CH_2 -N-C= ; 4,24 (d) : H_5 ; 4,27 (d) : H'_1 ; 4,93 (dd) : H_{13} ; 6,97 (dl) : H_6 ; 7,51 (s) : les H imidazole ; 7,02 : H_6 phényl ; 7,19 (ddd) H_4 et H_5 phényl ; 8,19 (dd) : H_2 .

40 **Préparation de la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 30.**

Stade A : 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazole.

On chauffe au reflux 9,36 g de 2-bromo 2'-méthoxyacétophénone dans 50 ml de formamide, laisse revenir à température ambiante, lave avec une solution d'acide chlorhydrique 2N, filtre, alcalinise jusqu'à pH 8-9 à l'aide de soude 2N, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 95-5-0,4) et obtient 6,15 g de produit attendu.

50

Stade B : 2-(4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 6 g du produit obtenu au stade A, 1,99 g d'hydruure de sodium et 9,93 g de N-4-bromobutyl phthalimide. On obtient 6,15 g de produit attendu.

Stade C : 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine (fumarate).

55

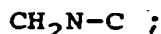
On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 5,65 g de produit obtenu comme au stade B ci-dessus et 1,45 ml d'hydrate d'hydrazine dans 75 ml d'éthanol. On obtient 3,8 g de produit brut que l'on dissout dans 4 ml de tétrahydrofurane puis ajoute 1,87 g d'acide fumarique en solution dans 20 ml

de méthanol. On ajoute 10 ml d'éther, essore les cristaux formés, les sèche à 80°C sous pression réduite et récupère 3,77 g de fumarate du produit attendu.

F = 160-162°C.

RMN (CDCl₃) ppm

5 1,48 (m) 2H-1,87 (m) 2H : les CH₂ centraux ; 3,46 : NH₂ ; 2,73 (t) : CH₂N ; 3,94 (s) : Φ-OMe ; 3,97 (t) :



10

6,94 (dd) : H₆ ; 7,04 (dt)-7,21 (ddd) : H₅ et H₄ ; 7,51 : H'₂ et H'₅ ; 8,19 (dd) : H₂.

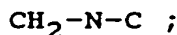
EXEMPLE 31: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-α-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino))

15 **érythromycine**

On chauffe à 60°C pendant 4 heures et demie 2,11 g de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 9 ml d'acétonitrile et 2,8 g de 4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 5,2 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 20 ml de méthanol, agite pendant 3 heures et demie, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,3) et cristallise dans l'éther. On obtient 1,34 g de produit attendu. F = 190-192°C.

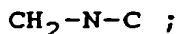
RMN CDCl₃ ppm

25 1,33 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,0 à 3,18 : H₄ et H₁₀ ; 3,56 (s) : H₁₁ ; 3,59 à 3,81 :



30

3,98 (t) :



35

40 ~ 7,05 - ~7,73 : fluorophényl ; 7,21 (d) : H₅ imidazole ; 7,49 (d) : H₂ imidazole.

Préparation de 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 31.

Stade A : 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazole.

45

On chauffe 2 heures au reflux 10,85 g de bromure de 4-fluorophénacyle dans 60 ml de formamide, laisse revenir à température ambiante, acidifie jusqu'à pH 2 à l'aide d'acide chlorhydrique N, filtre, neutralise par addition d'ammoniaque, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) et obtient 5,8 g de produit attendu. F = 130-132°C.

50

Stade B : 2-(4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 10 g du produit obtenu au stade A, 1,95 g d'hydrure de sodium et 11,80 g de N-4-bromobutyl phthalamide. On obtient 7,53 g de produit attendu. F = 138-140°C.

55

Stade C : 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine.

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 3,64 g de produit obtenu comme au stade B ci-dessus et 1 ml d'hydrate d'hydrazine dans 80 ml d'éthanol. On obtient 2,4 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH- NH_4OH 8-2-0,03) et obtient le produit utilisé tel quel pour la synthèse.

RMN (CDCl_3) ppm

1,48 (m)-1,81 (m) : les CH_2 centraux ; 2,74 (t) : N-CH_3 ; 3,98 (t) : $>\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$; 7,06 (t) : $>\text{CH-F}$; 7,22 (m) :

$>\text{CH-C-}$;

1

7,49 (s) : H_2 imidazole ; 7,15 (s) : H_5 imidazole.

EXEMPLE 32: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy (4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 50°C pendant 53 heures 706 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml d'acétonitrile et 1,43 g de 4-(4-7-méthoxy 4-quinoléinyl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse sur une solution d'hydrogénophosphate de sodium (0,5M), extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,09 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 10 ml de méthanol, agite pendant 16 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH_2Cl_2 -MeOH 95-5) et cristallise dans l'éther. On obtient 295 mg de produit attendu. $F \approx 110^\circ\text{C}$.

RMN CDCl_3 ppm

3,06 (m) : $-(\text{CH}_2)_2\text{-CH<}$; 3,70 (m) : $-\text{N-CH}_2-$; 3,95 (s) : $-\text{OCH}_3$; 7,12 (d)-7,19 (dd)-7,42 (d)-7,94 (d)-8,70 (d) : pyridine.

Préparation de la 7-méthoxy quinoléine 4-butanamine utilisée au départ de l'exemple 32.

Stade A : Sel de triphényl phosphonium du N-(3-bromopropyl) phthalimide.

On chauffe au reflux pendant 44 heures 13,4 g de N-bromopropylphthalimide et 13,15 g de triphénylphosphine en suspension dans 75 ml de xylène. On laisse revenir à température ambiante, essore le précipité, le lave à l'éther éthylique et sèche sous pression réduite à 60°C . On récupère 24,88 g de produit attendu. $F = 220-222^\circ\text{C}$.

Stade B : Z-(2-(4-(7-méthoxyquinoléinyl) 3-butényl 1H-isoindol-1,3(2H)-dione.

On ajoute 4 g de 7-méthoxy 4-quinoléinylcarboxaldéhyde dans une suspension de 12,47 g de sel de triphénylphosphonium de 3-bromopropyl phthalimide dans 200 ml de tétrahydrofuranne. On refroidit à -50°C , ajoute 2,72 g de terbutylate de potassium, laisse remonter lentement la température à -6°C , filtre, concentre le filtrat, reprend le résidu dans l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant et récupère 9,26 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant : CHCl_3 -AcOEt 80-20 puis 70-30). On récupère 3,575 g de produit attendu.

Stade C : 2-(4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) 1H-isoindol 1,3(2H)-dione.

On dissout 3,50 g de produit obtenu au stade B dans 50 ml de méthanol, ajoute 0,36 g de palladium sur charbon actif et hydrogène 3 heures sous 600 mbars. On filtre, évapore le solvant et recueille 3,48 g de produit attendu.

Stade D : 7-méthoxy quinoléin-4-butanamine.

On dissout à chaud 3,46 g de produit obtenu au stade C dans 70 ml d'éthanol, ajoute 1,86 ml d'hydrate d'hydrazine, porte au reflux pendant 17 heures, élimine par filtration le précipité, évapore le solvant, reprend

le résidu par 70 ml de dichlorométhane, filtre, évapore le solvant et recueille 2,19 g de produit attendu.

RMN (CDCl₃) ppm

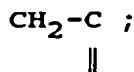
1,6 (m)-1,79 (m) : CH₂ centraux ; 2,75 (t) : >-CH₂-(CH₂)₃ ; 3,05 (t) : CH₂-NH₂ ; 3,95 (s) : O-CH₃ ; 7,10 (d, J=4,5)-7,21 (dd)-7,92 (d)-8,71 (d, J=4,5) : quinoléine.

EXEMPLE 33: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

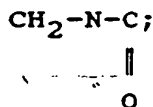
On chauffe à 60°C pendant 5 heures 705 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 3 ml d'acétonitrile et 0,705 g de 4-(2-(2-pyridinyl 4-thiazolyl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,8 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 15 ml de méthanol, chauffe au reflux pendant 2 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,3 puis AcOEt-TEA 9-1) et cristallise dans l'éther. On obtient 194 mg de produit attendu. F = 157-159°C.

RMN (CDCl₃) ppm

1,33 et 1,47 : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : N(CH₃)₂ ; 2,86 (t) :



3,12(ql) : H₁₀ ; 3,60 (s) : H₁₁ ; 3,66 (m) :



7,03 (s) : H₅ thiazole ; 7,27 (ddd) : H₅ pyridyne ; 7,77 (dt) : H₄ pyridyne ; 8,18 (dd) H₃ pyridyne ; 8,53 (ddd) : H₆ pyridyne.

Préparation de la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine utilisée au départ de l'exemple 33.

Stade A : 2-aminocarbonyl pyridine.

On ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution diazométhane (0,4 M/l) dans une solution comprenant 2 g d'acide picolinique, 20 ml de dichlorométhane et 5 ml de méthanol. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éther de pétrole (60-80)-AcOEt 5-5) et récupère 1,48 g d'ester méthylique. On chauffe à 50°C pendant 4 heures 1,42 g d'ester dans 5 ml d'ammoniaque, laisse revenir à température ambiante, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant et récupère 1,05 g de produit attendu. F = 105°C.

Stade B : 2-pyridine carbothioamide.

On ajoute lentement 43 g de pentasulfure de phosphore à 46,8 g de l'amide obtenue au stade A dans 700 ml de tétrahydrofuranne. On agite 4 heures à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : CH₂Cl₂-AcOEt 8-2), on recueille 10 g de produit attendu. F = 137°C.

Stade C : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole carboxylate d'éthyle.

On ajoute goutte à goutte 16,3 ml de bromopyruvate d'éthyle à 15,9 g du produit préparé comme au stade B dans 250 ml d'éthanol et chauffe 5 heures au reflux. On évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : hexane-AcOEt 1-1) et obtient 10,2 g de produit attendu. F = 69,1°C.

Stade D : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole méthanol.

On ajoute lentement 40 ml de méthanol dans un mélange comprenant 9,3 g d'ester préparé au stade C et 4,1 g de borohydrure de sodium dans 100 ml de tétrahydrofurane et chauffe 2 heures au reflux. On laisse
 5 revenir à température ambiante, verse dans l'eau, neutralise à l'aide d'acide chlorhydrique N, extrait au dichlorométhane, sèche la phase organique et évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : AcOEt-CH₂Cl₂ 1-1) et obtient 5,8 g de produit attendu. F = 100°C.

Stade E : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole carboxaldéhyde.

10 On chauffe 2 heures au reflux 5,8 g du produit obtenu au stade D dans 60 ml de toluène en présence de 13 g d'oxyde de manganèse, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5 g de produit attendu. F = 131°C.

Stade F : (Z) 2-(4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) 3-butényl) 1H-isoindole 1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 32 en utilisant 5,70 g de l'aldéhyde préparé comme au stade E ci-dessus et 15,9 g de sel de triphénylphosphonium de 3-bromopropyl phosphonium et 3,70 g de terbutylate de potassium. On obtient 8,73 g de produit attendu. F = 139-141°C.

Stade G : (2-(4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) 1H-isoindol 1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 32 en utilisant au départ 7,22 g de produit préparé au stade F ci-dessus, et 1,5 g de palladium sur charbon actif en hydrogénant 2 heures sous 1800 mbars. On obtient
 25 6,33 g de produit attendu. F = 119-121°C.

Stade H : 2-(2-pyridinyl) thiazol-4-butanamine.

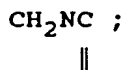
On opère comme au stade C de la préparation 32 en utilisant 5,45 g du produit obtenu au stade G ci-dessus et 1,6 ml d'hydrate d'hydrazine et en chauffant 6 heures au reflux. On évapore le solvant, reprend par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 9-1-0,03) et obtient 1,65 g de produit attendu.

RMN (CDCl₃) ppm
 1,50 (m)-1,82 (m) : les CH₂ centraux ; 2,76 (t)-2,85 (t) : CH₂-C= et CH₂-NH₂ ; 7,85 (s) : H₅ thiazole ; 7,31 (m) :
 35 H'₅ ; 7,78 (dt) : H'₄ ; 8,18 (dt) : H'₃ ; 8,61 (ddd) : H'₆ ; 1,40 (s) : NH₂.

EXEMPLE 34: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythro-mycine

On chauffe à 70°C pendant 20 heures 1 g de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml d'acétonitrile et 936 mg de 4-(4-(3-pyridinyl 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,34 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute
 45 40 ml de méthanol, agite pendant 2 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 95-5-0,4) et cristallise dans l'éther. On obtient 310 mg de produit attendu. F = 187-188°C.

RMN (CDCl₃) ppm
 0,83 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d) : les CH₃-CH ; 1,34 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ;
 50 2,27 (s) : N(Me)₂ ; 2,45 (m) : H'₃ ; 2,62 (s) : 6-OMe ; 2,60 (m) : H₈ ; 2,85 à 3,25 : H₄ et H₁₀, H'₂ ; 3,52 (m) : H'₅ ; 3,56 (s) : H₁₁ ; 3,60 à 3,85 (m) :



55 4,23 (d) : H₅ ; 4,27 (d) : H'₁ ; 4,93 (dd) : H₁₃ ; 7,29 (ddd) : H₅ pyridine ; 8,08 (dt) : H₄ pyridine ; 8,45 (dd) : H₆ pyridine ; 8,97 (dd) : H₂ pyridine ; 7,35 (d) et 7,53 (d) : H₂ et H₅ imidazole.

Préparation de la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 34.Stade A : 2-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H)-dione.

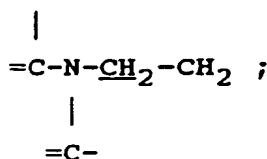
- 5 On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 290 mg de 3-pyridinyl 1H-imidazole préparé comme indiqué dans J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 mg d'hydruure de sodium et 633 mg de N-4-bromobutyl phthalimide. On obtient 277 mg de produit attendu. F = 150-152°C.

Stade B : 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine.

- 10 On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 1,66 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus et 0,46 ml d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml d'éthanol. On obtient 936 mg de produit utilisé tel quel pour la synthèse.

RMN (CDCl₃) ppm

- 15 1,49 (m)-1,89 (m) : les CH₂ centraux ; 2,75 (t) : CH₂-CH₂-N ; 4,01 (t) :



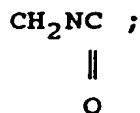
- 20 7,29 (d, J=1)-7,55 (d, J=1) : H₂ et H₅ ; 7,30 (en partie masqué) : H'₅ ; 8,09 (dt, J=8 et 2) : H'₄ ; 8,47 (dd, J=5 et 2) : H'₆ ; 8,96 (d, J=2) : H'₂ ; 1,49 (sl) : ≈ 2H mobiles.
- 25

EXEMPLE 35: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

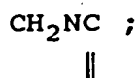
- 30 On chauffe à 75°C pendant 8 heures 1 g de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml d'acétonitrile et 1,21 g de 4-(3-(3-pyridinyl 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 2 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute
- 35 40 ml de méthanol, agite pendant 16 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH₂Cl₂-MeOH-NH₄OH 90-10-0,04) et cristallise dans l'éther. On obtient 292 mg de produit attendu. F = 190-192°C.

RMN (CDCl₃) ppm

- 40 0,84 (t) : CH₃-CH₂ ; 1,01 (d) : OMe ; 1,16 (d) : 8Me ; 1,25 (d) : 5Me ; 1,30 (d) : 4Me ; 1,34 (d) : 2Me ; 1,33 (s) et 1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 1,67 (m)-1,99 (m) : les CH₂ centraux ; 2,26 (s) : N(Me)₂ ; 2,44 (m) : H'₃ ; 2,58 (m) : H₈ ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,06 (m) : H₄ ; 3,12 (q) : H₁₀ ; 3,17 (dd) : H'₂ ; 3,52 (m) : H'₅ ; 3,56 (s) : H₁₁ ; 3,64 à 3,75 (-) :



- 45 3,85 (q) : H₂ ; ~ 4,25 : H'₁, H₅ et
- 50



- 55 4,91 (dd) : H₁₃ ; 8,15 (s) : H triazole ; 7,35 (dd) : H₅ pyridine ; 8,34 (dt) : H₄ pyridine ; 8,62 (dd) : H₆ pyridine ; 9,31 (dl) : H₂ pyridine.

Préparation de la 3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 35.

Stade A : 2-(4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl 1H-isoindol-1,3(2H)-dione.

- 5 On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 2,1 g de 3-pyridinyl 1H-1,2,4-triazole préparé comme indiqué dans J. Org. Chem. (44) n° 33, 4160-4164 (1979), 1,02 g d'hydruure de sodium et 4,13 g de N-4-bromobutyl phtalimide. On obtient 2,4 g de produit attendu.
F = 150-152°C.

- 10 Stade B : 3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-butanamine (fumarate).

- On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 3,46 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus et 1 ml d'hydrate d'hydrazine dans 50 ml d'éthanol. On obtient 2,1 g de produit brut que l'on transforme en fumarate comme indiqué à la préparation 30 et obtient 1,13 g de fumarate du produit attendu. F ≈ 190-192°C.

RMN (CDCl₃) ppm

1,50 (m)-2,01 (m) : les CH₂ centraux ; 2,76 (t) : NH₂-CH₂ ; 4,24 : =N-N-CH₂ ; 7,37 (ddd) : H₅ ; 8,35 (dt) : H₄ ; 8,63 (dd) : H₆ ; 9,32 (dd) : H₂ ; 8,12 (s) : =CH triazole.

En opérant comme précédemment en utilisant les amines appropriées, on a préparé les produits suivants :

- 20 EXEMPLE 36: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 190-192°C.

- 25 EXEMPLE 37: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

- 30 F = 152-154°C.

EXEMPLE 38: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-phényl 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

- 35 F = 141-143°C.

EXEMPLE 39: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

- 40 F = 144-146°C.

EXEMPLE 40: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4,5-diphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

- 45 F = 180-182°C.

EXEMPLE 41: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-quinazolinyl) butyl) imino)) érythromycine

- 50 F = 212-214°C.

EXEMPLE 42: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(4-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

- 55 F = 192-194°C.

EXEMPLE 43: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,2,3,6-tétrahydro-1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purin-7-yl) butyl) imino)) érythromycine

5 F = 251-253°C.

EXEMPLE 44: 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl- α -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol-4-yl) butyl) imino)) érythromycine

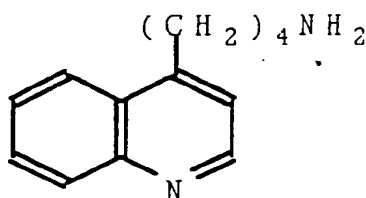
10

F = 168-170°C.

Les amines utilisées comme produits de départ sont préparées selon les méthodes suivantes :

A - Lorsque la chaîne est attachée sur un carbone par exemple

15



20

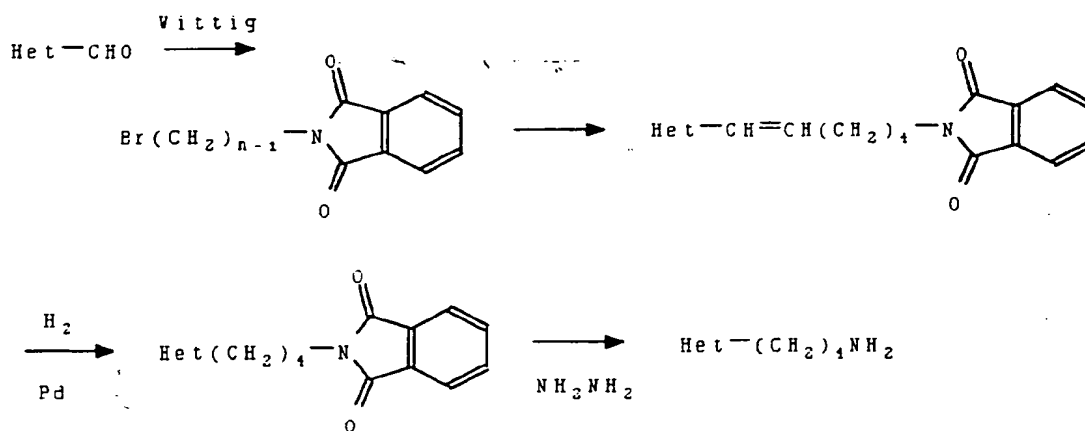
on peut partir des aldéhydes correspondants :

25

30

35

40



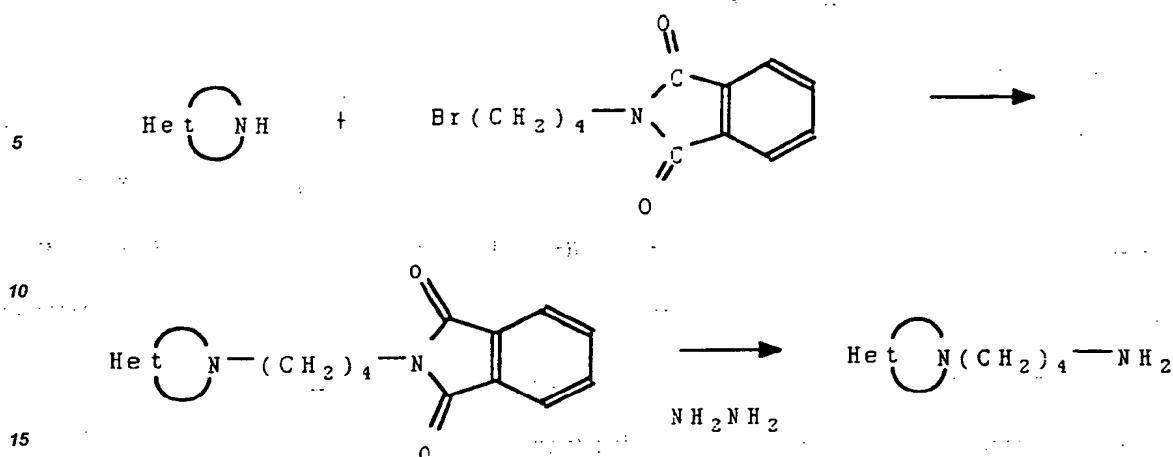
45

Les amines utilisées pour la préparation des produits des exemples 4, 8, 11, 12, 18, 19, 23 et 24 ont été préparées de cette façon.

B - Lorsque la chaîne est attachée à un azote, on peut préparer les amines de la façon suivante :

50

55



Les amines utilisées pour la préparation des produits des exemples 1, 2, 3, 5, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 25, 26 et 28 ont été préparées de cette façon.

C - Certaines amines sont préparées de façon particulière : on construit l'hétérocycle et l'on introduit la chaîne en même temps (exemples 6, 7, 10 et 27).

EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des composés renfermant :

Produit de l'exemple 1	150 mg
Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	
Produit de l'exemple 2	150 mg
Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	
Produit de l'exemple 3	150 mg
Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM⁺

Produits	Ex 1	Ex.2	Ex.3	Ex.29	Ex.31	Ex.32	Ex.34	Ex.35
Staphylococcus aureus 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,04	0,08	0,04	0,08
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,4	0,08	0,04	-
Streptococcus pyogenes	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
groupe A 02A1UC1								
Streptococcus agalactiae	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
groupe B 02B1HT1								
Streptococcus faecalis	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
groupe D 02D2UC1								

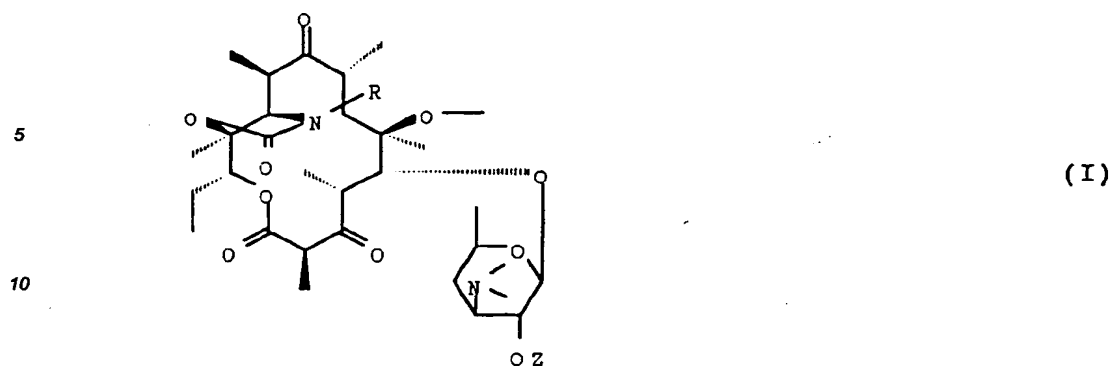
Souches bactériennes à GRAM⁺ (suite)

Produits	Ex 1	Ex.2	Ex.3	Ex.29	Ex.31	Ex.32	Ex.34	Ex.35
Streptococcus faecium	≤0,02	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0,3	≤0,02
groupe D 02D3HT1								
Streptococcus sp	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
groupe G 02G0GR5								
Streptococcus mitis 02mitCB1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤0,02	0,15	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae	0,08	0,08	0,04	-	0,08	0,04	0,04	0,08
groupe B 02B1SJ1								
Streptococcus pneumoniae 030SJ5	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02

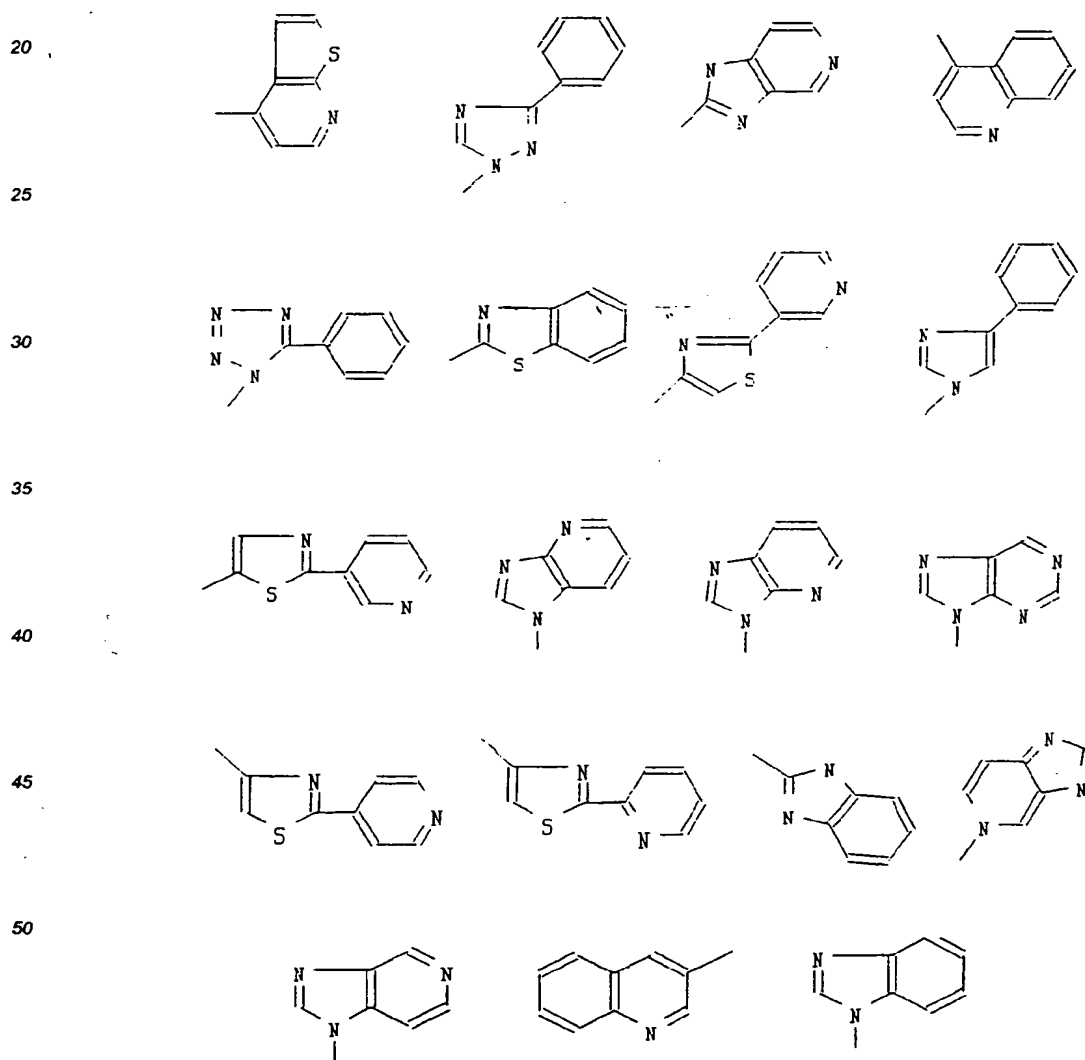
De plus, les produits des exemples 1, 2 et 3 ont montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram⁻ suivantes : Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

Revendications

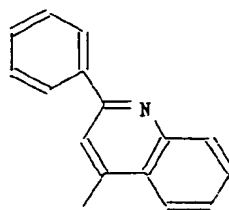
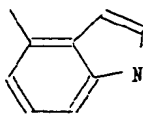
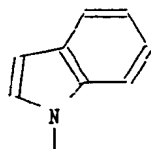
1.- Les composés de formule (I) :



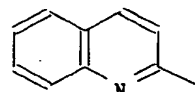
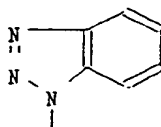
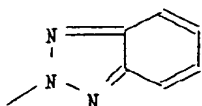
15 dans laquelle R représente un radical $-(CH_2)_nAr$, dans lequel n représente le nombre 3, 4 ou 5 et Ar représente un radical hétérocyclique, portant éventuellement un ou plusieurs subs-tituants, choisi dans le groupe des radicaux :



5

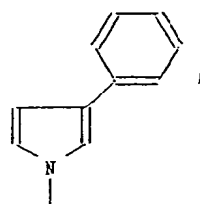
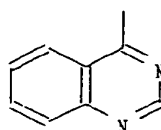
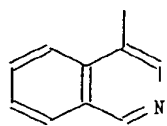


10



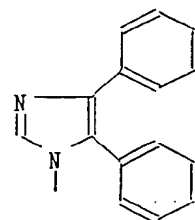
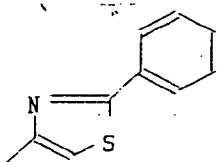
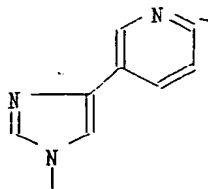
15

20



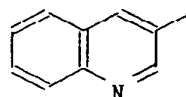
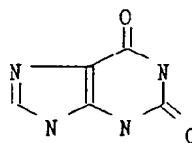
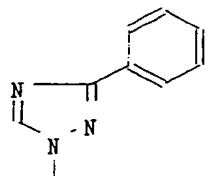
25

30



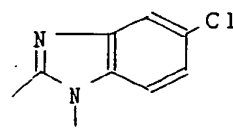
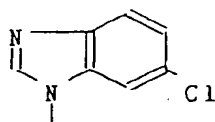
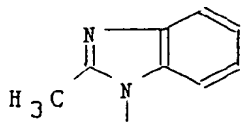
35

40



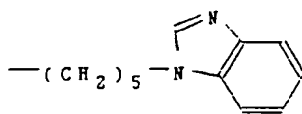
45

50



55

ou R représente un radical

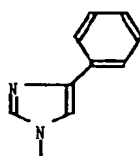


et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

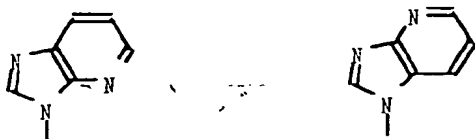
3.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels n représente le nombre 4.

4.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, dans lesquels Ar représente un radical :



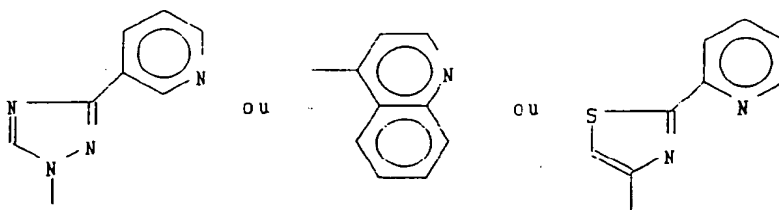
éventuellement substitué.

5.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels R représente un radical :



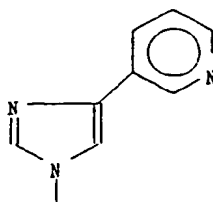
éventuellement substitué.

6.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Ar représente un radical :



éventuellement substitué.

7.- Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Ar représente un radical :



éventuellement substitué.

8.- A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 5 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b)pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 10 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 15 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine,
- 20 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

9.- A titre de produit chimique nouveau le composé de formule (I), tel que défini à la revendication 1, dont le nom suit :

- 25 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

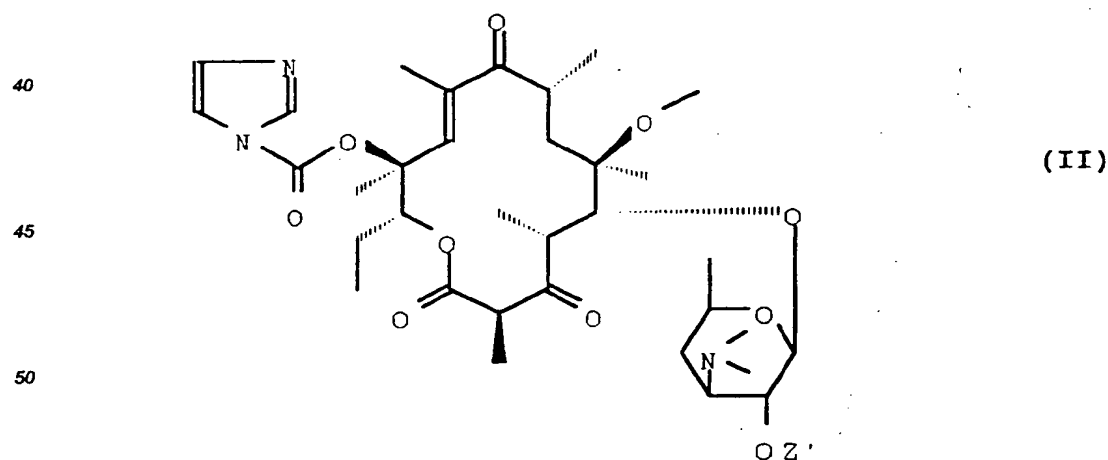
10.- A titre de médicaments les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

11.- A titre de médicaments les composés définis à la revendication 8, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

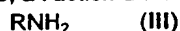
- 30 - 12.- A titre de médicaments le composé défini à la revendication 9, ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

13.- Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un médicament selon l'une quelconque des revendications 10 à 12.

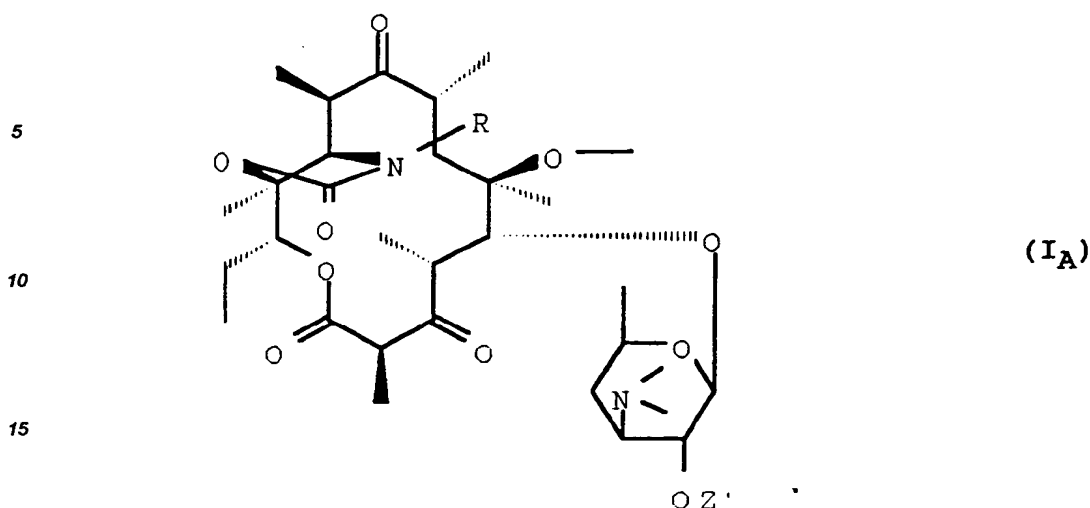
- 35 - 14.- Procédé de préparation des composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



- 55 - dans laquelle Z' représente le reste d'un acide, à l'action d'un composé de formule (III) :



dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (I_A) :



20 dans lesquels R et Z' conservent leur signification précédente, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (I_A) à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en former le sel.

15.- Les composés de formule (III) tels que définis à la revendication 14.

16.- Les amines de formule (III) telles que définies à la revendication 15, dont les noms suivent :

- 25
- la 4-phényl-1H-imidazole 1-butanamine,
 - la 3H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
 - la 1H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
 - la 2-phényl-4-quinolinebutanamine,
 - la 1H-benzotriazole 1-butanamine,

30

 - la 2H-benzotriazole 2-butanamine,
 - la 1-méthyl 1H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
 - la 3-méthyl 3H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
 - la 5-chloro 1H-benzimidazole 1-butanamine,
 - la 7-méthoxy 4-quinolènebutanamine,

35

 - la 1H-imidazo(4,5-c) pyridine 1-butanamine,
 - la 9H-purine 9-butanamine,
 - la 1-méthyl 1H-indole 4-butanamine,
 - la 3-phényl 1H-1,2,4-triazole 1-butanamine (chlorhydrate),
 - la 5-phényl 1H-tétrazole 1-butanamine (chlorhydrate),

40

 - la 2-benzothiazolebutanamine,
 - la 4-(thiéno(2,3-b) pyridine 4-yl butanamine,
 - la 5,6-diméthyl 1H-benzimidazole 1-butanamine,
 - la 3-quinoléine butanamine,
 - la 2-quinoléine butanamine,

45

 - la 5H-imidazo [4,5-c] pyridine 5-butanamine,
 - la 1-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
 - la 6-chloro 1H-benzimidazol 2-butanamine,
 - la 2-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
 - la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,

50

 - la 2-(3-pyridinyl) thiazol 5-butanamine,
 - la 7-méthoxyquinoléine 4-butanamine,
 - la 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
 - la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
 - la 3-(3-pyridinyl) 1H 1,2,4-triazol 1-butanamine,

55

 - la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine,
 - la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
 - la 2-phénylthiazol 4-butanamine,
 - la 4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,

- l'isoquinoléine 4-butanamine,
- la quinazoline 4-butanamine,
- la 4,5-diphényl 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- 5 - la 4-(4-(trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 1,2,3,6-tétrahydro 1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purine 7-butanamine,
- la 2-(4-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
- la 1H-indol 1-butanamine,
- la 2-(3-pyridinyl) thiazol 4-butanamine
- 10 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

15

20

25

30

35

40

45

50

55



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 95 40 0987

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
A	FR-A-2 692 579 (ROUSSEL-UCLAF) * abrégé *	1,7-11	C07H17/08 A61K31/70
D,A	EP-A-0 487 411 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier *	1,7-9	
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol.53, no.10, 1988, EASTON US pages 2340 - 2345 W.R.BAKER ET AL. 'Modification of Macrolide Antibiotics. Synthesis of 11-deo xy-11-(carboxyamino)-6-O-methylerythromyci n A 11,12-(cyclic esters) via an Intramolecular Michael Reaction of O-Carbamates with an alpha,beta-Unsaturated Ketone.' * le document en entier *	1	
E	EP-A-0 596 802 (ROUSSEL-UCLAF) * abrégé *	1,7-9	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
E	EP-A-0 606 062 (PLIVA FARMACEUTSKA KEMIJSKA PREHRAMBENA I KOZMETICKA INDUTRIJA DIONICK) * abrégé *	1,7-9	C07H A61K
E	EP-A-0 606 024 (ROUSSEL-UCLAF) * abrégé *	1,7-9	
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 8 Juin 1995	Examinateur Scott, J
<p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1503 (01.82) (P04C02)